

بررسی شیوع هم‌زمانی عوارض میکروواسکولار و بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II

مریم طاهرخانی*، مرتضی صافی

مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت به موازات پیشرفت دیابت گسترش می‌یابند. بسیار با اهمیت است که بتوانیم راه حلی برای تشخیص زودرس بیماری عروق کرونر که علت اصلی مرگ و میر این بیماران می‌باشد بیابیم. هدف این مطالعه این است که رابطه بین رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی را بررسی کنیم تا شاید بتوانیم رد پای درگیری کرونر را زودتر و آسان‌تر بیابیم.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، کلیه بیماران مبتلا به دیابت از نظر عوارض میکروواسکولار و بیماری عروق کرونر بررسی شدند. برای تشخیص بیماری عروق کرونر از آنژیوگرافی عروق کرونر استفاده شد. تشخیص رتینوپاتی دیابتی با افتالموسکوپی مستقیم توسط چشم پزشک صورت گرفت و برای تشخیص نفروپاتی دیابتی از تعیین GFR به روش Cockcroft-Gault و یا وجود آلبومینوری در ادرار ۲۴ ساعته استفاده شد. شیوع بیماری عروق کرونر رتینوپاتی و نفروپاتی در نمونه تعیین شد و میزان واقعی آن (confidence interval) برآورد گردید.

یافته‌ها: از ۱۰۴ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II ۶۸ نفر (۶۵/۴٪) مبتلا به بیماری عروق کرونر، ۵۴ نفر (۵۱/۹٪) مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و ۴۰ نفر (۳۸/۵٪) مبتلا به نفروپاتی دیابتی بودند. ۴۷/۱٪ از بیمارانی که دچار رتینوپاتی و نفروپاتی همزمان بودند، بیماری عروق کرونر داشتند. از بیمارانی که فقط دچار رتینوپاتی بودند ۲۳/۵٪ و از بیمارانی که فقط نفروپاتی دیابتی داشتند ۵/۹٪ دچار بیماری عروق کرونر بودند. بیماری کرونر تنها در ۲۳/۵٪ بیماران که هیچ‌گونه عارضه میکروواسکولار نداشتند، دیده شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که عوارض میکروواسکولار شامل رتینوپاتی و نفروپاتی با درگیری عروق کرونر همراهی دارند. بنابراین با بررسی معیارهای ساده‌ای نظیر آزمایش ادرار و خون و یا معاینه سالانه چشم توسط افتالمولوژیست که روش‌های ساده و بی‌خطری برای پیگیری بیماران دیابتی هستند و تشخیص به موقع عوارض شاید بتوان برای شناسایی زودرس بیماری عروق کرونر اقدام کرد.

واژگان کلیدی: نفروپاتی دیابتی، رتینوپاتی دیابتی.

مقدمه

خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند و خطر مرگ قلبی نیز ۲ تا ۵ برابر بیشتر است (۲). چندین مطالعه نشان داده‌اند که میکروانژیوپاتی دیابتی باعث کنترل ضعیف قند و فشار خون می‌گردد (۱-۳).

بروز عوارض ماکروواسکولار دیابت علاوه بر قند خون تحت تاثیر چربی خون فشار خون و وضعیت زندگی است (۵،۴). مطالعات نشان داده‌اند که عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت به موازات پیشرفت دیابت گسترش می‌یابند و چندین گزارش وجود دارد که

دیابت از عوامل خطر شناخته شده بیماری‌های قلبی عروقی است که می‌تواند موجب مرگ زودرس یا ناتوانی گردد (۱). عوارض عروقی دیابت می‌تواند به صورت میکرو و یا ماکرو واسکولر باشد. بیماران دیابتی ۲ تا ۴ برابر بیشتر از جمعیت عمومی در معرض

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دکتر

مریم طاهرخانی (e-mail: Dr_taherkhani2004@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۹/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۸

رتینوپاتی دیابتی عامل خطر بروز بیماری عروق کرونر است (۶-۸).

با توجه به شیوع بالای دیابت و این که بیماری‌های قلبی شایع ترین علت مرگ در بیماران دیابتی می‌باشد (۹)، انجام مطالعات بیشتر در زمینه تشخیص بیماری‌های قلبی در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد. لذا بر آن شدیم که در این مطالعه هم‌زمانی بروز عوارض میکرو و ماکروواسکولار دیابت را ارزیابی کنیم تا شاید بتوان با تشخیص زودرس عوارض میکرو واسکولار رد پای بیماری قلبی را در این بیماران جستجو کرد.

داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و با آماره‌های t-test در مورد متغیرهای کمی و chi-square یا Fisher exact test در مورد متغیرهای کیفی تحلیل شد.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۱۰۴ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ که به بیمارستان لقمان حکیم مراجعه کرده بودند و کاندید انژیوگرافی کرونر بودند، انجام گرفت.

جدول ۱. مشخصات فردی افراد مورد مطالعه.

مشخصات فردی	مشخصات فردی
سن	۳۷-۸۳ (۵۴/۰۹)*
جنس	۲۸ (۲۶/۹)٪ مرد
مرد	۷۶ (۷۳/۱)٪ زن
زن	۱۸ (۱۷/۳)٪ اعتیاد به سیگار
اعتیاد به سیگار	۷۰ (۶۷/۳)٪ وجود فشار خون
وجود فشار خون	۵۸ (۵۵/۸)٪ دیس لیپیدی
دیس لیپیدی	۱۵۰ (۴۸/۱)٪ ابتلا به رتینوپاتی
ابتلا به رتینوپاتی	۴۰ (۳۸/۵)٪ ابتلا به نفروپاتی
ابتلا به نفروپاتی	۶۸ (۶۵/۴)٪ ابتلا به بیماری عروق کرونر

* محدوده سنی (میانگین)؛ † تعداد (درصد)

مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی، بیماران دیابتی که با علائم قلبی از فروردین ۱۳۹۱ تا اردیبهشت ۱۳۹۳ به بیمارستان لقمان حکیم مراجعه کرده بودند و بر اساس گاید لاین ACC/AHA (10) کاندید انژیوگرافی کرونر بودند، بررسی شدند. دیابت بیماران بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا (۱۱) تشخیص داده شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به دیابت تیپ II براساس تعریف انجمن دیابت آمریکا و سن بالای ۱۸ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود دیابت تیپ I، فشارخون کنترل نشده، رتینوپاتی غیر دیابتی و نفروپاتی غیردیابتی بود.

مشخصات بیماران از قبیل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار، وجود دیس لیپیدی، فشار خون، وزن، مدت ابتلا به دیابت، مصرف انسولین، سابقه سکته مغزی و قلبی ثبت شد.

تشخیص بیماری عروق کرونر بر اساس آنژیوگرافی کرونر داده شد. بر اساس تعریف انجمن قلب آمریکا، بیماری عروق کرونر به معنای وجود پلاک اترواسکلروتیک در کرونر است که می‌تواند موجب حمله قلبی گردد. برای تشخیص رتینوپاتی دیابتی براساس افتالموسکوپیک مستقیم توسط چشم پزشک پس از ایجاد دیلاتاسیون مردمک با تروپیکامید صورت گرفت و یافته‌ها به صورت نرمال، غیر پرولیفراتیو و پرولیفراتیو (۱۲) گزارش شد.

برای تشخیص نفروپاتی از طریق اندازه گیری کراتینین و GFR به روش Cockcroft-Gault و انجام آزمایش ادرار ۲۴ ساعته و تعیین پروتئینوری صورت گرفت. $GFR > 60$ و یا میکرو یا ماکرو البومینیوری در ادرار به عنوان معیار نفروپاتی دیابتی در نظر گرفته شد.

۱۷/۳٪ بیماران سیگاری بوده و ۵۵/۸٪ دچار اختلالات لیپید بودند و ۴۸/۱٪ کلسترول توتال بیشتر از ۲۰۰ mg/dl داشتند. ۶۷/۳٪ هایلپرتنسیو بودند. ۷۱/۲٪ HDL زیر ۴۰ mg/dl و ۵۹/۶٪ تری گلیسیرید بالای ۱۵۰ mg/dl داشتند.

متوسط طول مدت دیابت در مطالعه انجام شده ۱۰/۴۸ سال و حداکثر مدت ابتلا به دیابت ۳۵ سال و حداقل آن ۱ سال بود. ۶۹/۲٪ (۷۲ نفر) بیماران کمتر از ۱۰ سال و ۳۰/۸٪ (۳۲ نفر) بیماران بیشتر از ۱۰ سال مبتلا به دیابت بودند. ۱۷/۳٪ بیماران از انسولین استفاده می‌کردند. ۷۱/۲٪ داروی خوراکی پایین آورنده قند خون استفاده می‌کردند و ۱۱/۵٪ بیماران دارو مصرف نمی‌کردند.

پس از انجام آنژیوگرافی کرونر مشخص شد که ۶۸ نفر (۶۵/۴٪) مبتلا به بیماری عروق کرونر بودند. با توجه به این شیوع در نمونه، میزان واقعی آن حداقل ۵۶/۳ تا ۷۴/۵ درصد برآورد شد (فاصله اطمینان ۰/۹۵: ۷۴/۵-۵۶/۳). نحوه درگیری عروق کرونر به این صورت بود: ۲۵٪ درگیری یک رگ، ۹/۶٪ درگیری ۲ رگ و ۳۰/۸٪ درگیری هر ۳ رگ و یا درگیری کرونر اصلی چپ (left main) داشتند.

جدول ۳. توزیع بیماران مبتلا به دیابت بر حسب ابتلا به نروپاتی به تفکیک مدت ابتلا به دیابت

مدت دیابت <= ۱۰ سال	مدت دیابت > ۱۰ سال	جمع
۲۲	۱۸	۴۰
۱۰	۵۴	۶۴
۳۲	۷۲	۱۰۴

همچنین این بیماران نسبت به بیماران بدون نروپاتی به میزان بیشتری دچار رتینوپاتی دیابتی ($P < 0.001$) و سن بالای ۶۰ سال بودند. هیچ گونه تفاوت آشکاری از نظر جنس، مصرف سیگار، نوع زمان دیابت، دیس لیپیدمی و فشارخون در دو گروه مشاهده نشد. $47/1\%$ بیماران که هم‌زمان دچار رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی بودند، درگیری عروق کرونر داشتند، در حالی که بیماران که فقط رتینوپاتی داشتند $23/5\%$ و بیماران که فقط نروپاتی داشتند $5/9\%$ دچار بیماری عروق کرونر بودند. بیماری کرونری فقط در $23/5\%$ دیابتی بدون عارضه نروپاتی یا رتینوپاتی دیده شد (جدول ۴).

جدول ۴. هم‌زمانی بیماری عروق کرونر با رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی

رتینوپاتی	نروپاتی	وضعیت عروق کرونر
رتینوپاتی ندارد	نروپاتی دارد	بیماری کرونر ندارد نفر (درصد) ۲ (۵/۶)
رتینوپاتی دارد	نروپاتی ندارد	بیماری کرونر دارد نفر ۱۶ (۲۳/۵)
رتینوپاتی ندارد	نروپاتی دارد	بیماری کرونر ندارد نفر ۲ (۵/۶)
رتینوپاتی دارد	نروپاتی ندارد	بیماری کرونر دارد نفر ۱۶ (۲۳/۵)
جمع	جمع	بیماری کرونر ندارد نفر ۳۶ (۱۰۰)

از ۲۸ بیمار دچار رتینوپاتی پرولیفراتیو همگی دارای بیماری عروق کرونر بودند. ۲۲ نفر ($78/5\%$) درگیری هر سه عروق قلب داشتند، در حالی که از ۲۶ بیمار مبتلا به رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو ۲۰ نفر مبتلا به بیماری عروق کرونر بودند که فقط در ۶ نفر ($23/07\%$) درگیری هر سه رگ وجود داشت.

بحث

دیابت نوعی بیماری سیستمیک است که ارگان‌های مختلف بدن را درگیر می‌کند و عوارض مختلفی در طول سیر آن برای بیمار ایجاد می‌شود. برخی از این عوارض ناشی از درگیری

۵۴ نفر ($51/9\%$) دچار رتینوپاتی دیابتی بودند که ۲۶ نفر از نوع غیرپرولیفراتیو و ۲۸ نفر از نوع پرولیفراتیو بودند و میزان واقعی آن با اطمینان ۹۵٪ از حداقل ۴۷٪ تا ۶۱/۵٪ برآورد شد. نروپاتی دیابتی در ۴۰ نفر ($38/5\%$) وجود داشت، ولی $61/5\%$ نروپاتی نداشتند. با توجه به این شیوع، میزان واقعی آن با اطمینان ۹۵٪ از حداقل $47/8\%$ تا $29/5\%$ برآورد شد. $47/1\%$ از بیماران که دچار رتینوپاتی و نروپاتی هم‌زمان بودند، بیماری عروق کرونر داشتند. بیماران که فقط دچار رتینوپاتی بودند $23/5\%$ و بیماران که فقط نروپاتی دیابتی داشتند $5/9\%$ دچار بیماری عروق کرونر بودند. بیماری کرونر تنها در $23/5\%$ بیماران که هیچ گونه عارضه میکروواسکولار نداشتند، دیده شد.

توزیع بیماران مورد بررسی بر حسب مدت زمان ابتلا به دیابت (کمتر یا بیشتر از ۱۰ سال) و به تفکیک رتینوپاتی در جدول ۲ ارائه شده و نشان می‌دهد از ۷۲ بیماری که کمتر از ۱۰ سال به دیابت مبتلا بودند، ۲۴ نفر (33%) مبتلا به رتینوپاتی بودند، ولی آنهایی که مساوی یا بیشتر از ۱۰ سال مبتلا به دیابت بودند که شامل ۳۲ نفر بود، $93/7\%$ مبتلا به رتینوپاتی بودند و از مومن کای دو نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P < 0.001$) و اگر فردی بیشتر یا مساوی ۱۰ سال دیابتی باشد، شانس داشتن رتینوپاتی ۳ برابر کسانی است که کمتر از ۱۰ سال مبتلا به دیابت بودند (نسبت شانس = ۳).

جدول ۲. توزیع بیماران مبتلا به دیابت بر حسب ابتلا به رتینوپاتی به تفکیک مدت ابتلا به دیابت

مدت دیابت <= ۱۰ سال	مدت دیابت > ۱۰ سال	جمع
۳۰	۲۴	۵۴
۲	۴۸	۵۰
۳۲	۷۲	۱۰۴

همچنین بیماران دچار رتینوپاتی دیابتی به نسبت بیشتری دارای سابقه انفارکتوس میوکارد، فشارخون، نروپاتی دیابتی و سن بالای ۶۰ سال بودند، اما تفاوت آشکاری از نظر جنس، مصرف سیگار، دیس لیپیدمی مشاهده نشد. مطالعات همچنین نشان داده که نسبت بالاتری از بیماران دچار نروپاتی دیابتی بیش از ۱۰ سال به دیابت مبتلا بودند ($P < 0.005$) که در جدول ۳ نشان داده شده است.

دیابت ایجاد می‌شوند و چندین مطالعه وجود دارد که رتینوپاتی را به عنوان عامل خطر بروز دیابت عنوان کرده‌اند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط نینگ و همکارانش در زمینه ارتباط بیماری عروق کرونر و رتینوپاتی دیابتی به انجام رسید به این نتیجه رسیدند که رتینوپاتی دیابتی خطر وقوع حوادث حاد عروق کرونر را ۲ برابر بیشتر می‌کند و از سوی دیگر خطر مرگ و میر در اثر حوادث قلبی در بیمارانی که دچار رتینوپاتی دیابتی هستند تا ۳ برابر بیشتر از بیماران دیابتی است که فاقد رتینوپاتی می‌باشند (۱۸).

در این تحقیق همچنین بین بیماری عروق کرونر و نفروپاتی ارتباط وجود داشت و هرچه GFR کمتر بود، میزان درگیری عروق کرونر بیشتر بود. همچنین در مطالعه‌ای که توسط زند پارسا و همکاران در ۲۰۱۳ انجام شد بین میکروالبومینوری و شدت بیماری عروق کرونر رابطه معنی‌داری وجود داشت (۱۹).

در بررسی ارتباط بیماری عروق کرونر با نفروپاتی و رتینوپاتی دیابتی دیده شد که ۱/۴۷٪ بیماران که هم‌زمان نفروپاتی و رتینوپاتی دارند دچار بیماری عروق کرونر هستند. اگر چه انجام مطالعه‌ای با حجم بیشتر ضروری به نظر می‌رسد، اما مطالعه انجام شده نشانه ارتباط آشکار عوارض میکروواسکولر و بیماری عروق کرونر می‌باشد.

اگر چه نوروپاتی دیابتی نیز جزو عوارض میکروواسکولر دیابت محسوب می‌گردد، اما به دلیل این که تظاهرات آن بسیار متنوع است و تعریف جامعی برای تشخیص دقیق آن نداشتیم، لذا نوروپاتی در مطالعه ما بررسی نشد، همچنان که در سایر مطالعات نظیر Nening و Nargaz نیز به آن پرداخته نشده است (۲۰، ۱۸).

به دلیل این که استاندارد طلایی تشخیص بیماری عروق کرونر در حال حاضر انژیوگرافی کرونر است، ما باید بیمارانی انتخاب می‌کردیم که دارای علائم کرونر و نیازمند انژیوگرافی باشند، لذا مانند Nargaz (۲۰) این دسته بیماران را وارد مطالعه کردیم، در غیر این صورت باید مانند Nening (۱۸) مطالعه چندین ساله کوهورت انجام می‌دادیم و بیماران دیابتی بدون عارضه را سال‌ها از نظر بروز عوارض تحت نظر می‌گرفتیم که مقدور نبود. لذا ما در این مطالعه نتوانستیم تقدم و تاخر بروز عوارض را نشان دهیم، اما همراهی آنها را نشان دادیم که قابل توجه است.

بیماری عروق کرونر ممکن است در بیماران دیابتی دارای علائم غیر اختصاصی یا حتی بدون علامت باشد. از طرف دیگر با توجه به نقش عمده بیماری عروق کرونر در مرگ و میر

عروق کوچک بوده که به آن عوارض میکروواسکولار دیابت گفته می‌شود. سردهسته این عوارض رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی است. از طرف دیگر درگیری متوسط تا بزرگ عروق سبب ایجاد عوارض ماکروواسکولار نظیر بیماری عروق کرونر، سکته‌های مغزی و بیماری عروق محیطی می‌شود (۱۴).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که بیماری عروق کرونر و عوارض آن در حال حاضر علت اصلی مرگ و میر در دنیای امروز هستند (۱۵).

از سوی دیگر هرچند که مکانیسم‌های ماکروواسکولار دیابت عامل اولیه و اصلی در ایجاد بیماری‌های عروق کرونر می‌باشد، اما به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های میکروواسکولار دیابت نیز نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های عروق کرونر در این بیماران ایفا می‌کنند (۷).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که بیماران دیابتی نقص‌هایی در جریان خون میوکارد، ذخیره عروق کرونر و میزان عروق کولترال دارند. از طرف دیگر رتینوپاتی دیابتی با درجات بالا تری از کلسیفیکاسیون عروق کرونر و نیز تنگی‌های آن همراه است. این مشاهدات این نتیجه را مطرح ساخته که عوارض میکروواسکولار می‌توانند مکانیسم‌های پاتولوژیک مشابه داشته باشد، به نحوی که بتوان با ارزیابی و پیگیری عوارض میکروواسکولار بیماری‌های قلبی و عروقی را پیش از آن که با روش‌های رادیولوژیک قابل شناسایی باشند ارزیابی کرده و بیمار را تحت نظر و یا درمان قرار داد (۱۶).

در این تحقیق به نظر می‌رسد بین رتینوپاتی دیابتی و بیماری عروق کرونری هم‌زمانی وجود دارد. به این ترتیب که اختلالات عروق کرونر در بیماران دچار رتینوپاتی دیابتی بیشتر دیده می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد که شدت رتینوپاتی دیابتی با شدت مشکلات عروق کرونر ارتباط دارد.

نتایج مطالعه ما مشابه نتایج مطالعه کاوازاکی در سال ۲۰۱۳ بود. در آن مطالعه بر اساس معاینه چشم بیماران به ۴ گروه بدون رتینوپاتی، رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو خفیف تا متوسط رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو شدید و رتینوپاتی پرولیفراتیو تقسیم شدند. در این مطالعه دیده شد که شیوع بیماری عروق کرونر با افزایش شدت رتینوپاتی بیشتر می‌گردد. عوامل خطر مستقل بروز بیماری عروق کرونر، سن، سطح تری‌گلیسیرید خون و سیگار بود، در حالی که در مورد رتینوپاتی عوامل خطر شامل سن، مدت دیابت، جنس زن و سطح هموگلوبین A1C بود (۱۷). بیماری عروق کوچک و بزرگ موازی با پیشرفت

از روش‌های تکمیلی و تهاجمی‌تر جهت بررسی بیماری عروق کرونر استفاده کرد.

بیماران دیابتی تشخیص زودرس آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه و مطالعات مشابه عوارض میکروواسکولار شامل رتینوپاتی و نفروپاتی با شانس بیشتر درگیری کرونر و شدت بیشتر درگیری آن همراه است. بنابراین به نظر می‌رسد که بررسی معیارهای ساده‌ای نظیر کراتینین و آزمایش ادرار ۲۴ ساعته و یا معاینه سالیانه چشم توسط افتالمولوژیست، روش‌های ساده و بی‌خطر و در دسترس برای پیگیری بیماران دیابتی می‌باشد. چنانچه نتایج روش‌های غربالگری مثبت باشد، می‌توان

تشکر و قدردانی

در پایان از کلینیک دیابت و دستیاران محترم داخلی از جمله خانم دکتر اخوی و دکتر یگانگی و دکتر شاه حمزه‌ای جهت فراهم نمودن امکان اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

1. Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J* 1999; 138:S353-59.
2. International Diabetes Federation (IDF) Atlas [[http:// www.eatlas.idf.org/Complications/](http://www.eatlas.idf.org/Complications/)]
3. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS38). *Br Med J* 1998;317: 703-13.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383-93.
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:292-299.
7. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30: 1742-46.
8. Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2008;25: 45-50.
9. GU K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-1145.
10. Scanlon P, Faxon D, Audet A, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34:S11-61.
12. Wilkison CP, Ferris III FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110: 1677-82.
13. American diabetes association. Position statement: standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetic Care* 2007;30:S1-41.
14. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bars* 2004; 50:263-67. [In Portuguese]
15. Yang X, Ma RC, So WY, Ko GT, Kong AP, Lam CW, et al. Impacts of chronic kidney disease and albuminuria on associations between coronary heart disease and its traditional risk factors in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:37.
16. Juutilainen A, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:292-99.
17. Kawazaki S, Misawa H, Tamura Y, Kondo Y, Satoh SH, Hasegawa O, et al. Relationship between coronary artery disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2013;52:2483-87.
18. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the Risk of Coronary Heart Disease. The Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30:1742-46.

19. Zand Parsa AF, Ghadirian L, Rajabzadeh S, Moradi H. Positive correlation between microalbuminuria and severity of coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta medica Iranica* 2013;51:231-35.
20. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Guveli A, Aksoy S, Ozer O, et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patient with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 2005; 46:639-46.